

**УДК: 616.441-007.23-053.2/.6****Толстикова Е.А., Чубенко С.В., Сегеда Л.С.****АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ***ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»**Днепропетровск, Дзержинского, 9, 49044***Tolstikova E.A., Chubenko S.V., Segeda L.S.****AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS***SE «Dnepropetrovsk medical academy HM of Ukraine»**Dnepropetrovsk, Dzerzhinsky Street, 9, 49044*

*Аннотация. В работе рассматриваются клинические, иммунологические и сонографические особенности аутоиммунного тиреоидита у детей и подростков. Особенностью сонографической картины щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите явилось увеличение органа, снижение эхогенности за счет гипо- и гиперэхогенных участков и деформация контура щитовидной железы. Обнаружено существенное снижение общего числа Т-лимфоцитов и достоверное повышение общих В-лимфоцитов. Установлено увеличение экспрессии CD95+ на лимфоцитах, преимущественно при гипофункции щитовидной железы. У детей с аутоиммунным тиреоидитом обнаружено превалирование регистрации антител к тиреопероксидазе (независимо от функционального состояния щитовидной железы).*

*Ключевые слова: Аутоиммунный тиреоидит, клиника, иммунологический статус, антителообразование, дети, подростки.*

*Abstract. Clinical and immunological peculiarities of autoimmune thyroiditis in children are represented in the article. A feature of the sonographic picture of the thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis was an increase in the body,*

*decreased echogenicity due to hypo- and hyperechoic areas and distortion circuit of thyroid gland. Considerable decrease of total amount of T-lymphocytes and reliable increase of common B-lymphocytes was found. Along with increase of expression CD95 + on lymphocytes mainly in hypofunction of thyroid gland was found. Prevalence of registered antibodies to thyroid peroxidase (without looking at functional state of thyroid gland state) in children and adolescents with autoimmune thyroiditis.*

*Key words: Autoimmune thyroiditis, immunological status, antibodies formation, children, adolescents.*

### **Вступление.**

В структуре разнообразной патологии щитовидной железы (ЩЖ) существенное место занимают заболевания с аутоиммунным механизмом развития, в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [2, 3, 4, 5].

### **Обзор литературы.**

Согласно современным данным распространенность аутоиммунного тиреоидита в детской популяции составляет от 0,1 до 4,9 %% [1, 7]. Частота встречаемости АИТ зависит от возраста, пола, а также климато-географических, расово-национальных и генетических факторов [5, 6, 7].

Целью работы явилась оценка клинических, иммунологических и инструментальных особенностей аутоиммунного тиреоидита у детей и подростков.

### **Входные данные и методы.**

Для достижения цели исследования обследовано 52 детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей и подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Показатели экспрессии моноклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 определяли в реакции прямой иммунофлюоресценции. Для определения концентрации антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ. Тест на наличие антител считался положительным при уровне антител,

превышающем референтные значения. Референтные значения антител к глутаматдекарбоксилазе соответствовали 0 – 1 Ед/мл, к инсулину: 0 - 10 Ед/мл, к клеткам островков Лангерганса: 0 – 1, к тиреопероксидазе: 0 – 30 Ед/мл и к тиреоглобулину: 0 – 100 Ед/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью системы «STATISTICA for Windows» в соответствии с типом данных и численностью исследуемой группы. Для попарного сравнения средних значений в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Для сравнения структуры групп в процентах использовали  $\chi^2$  критерий Фишера (угловое преобразование Фишера).

### **Результаты. Обсуждение и анализ.**

Оценивая продолжительность течения аутоиммунного тиреоидита, выяснилось, что у 22 детей (42,3%) длительность АИТ не превышала одного года. У 26 (50%) - составляла от 1 до 5 лет и лишь у 4 (7,7%) - более 5 лет.

Согласно анамнестическим сведениям среди сопутствующих заболеваний патология желудочно-кишечного тракта встречалась у 30 детей (57,7%), хронический тонзиллит диагностирован у 22 пациентов (42,3%). Отягощенный аллергологический анамнез установлен у 16 детей (30,8%). Относительно реже встречались патологические отклонения со стороны нервной системы: у 6 подростков – 11,5% диагностирован синдром вегетативной дисфункции пубертатного периода.

При оценке физического развития у детей и подростков с АИТ установлено, что большинство пациентов (36 - 69,2%), имели гармоничное развитие. Остальные 16 (30,8%) – дисгармоничное развитие. 1/4 составляли больные со средне дисгармоничным (13 – 25,0%), что оказалось выше, чем количество пациентов с резко дисгармоничным развитием (3 – 5,8%).

Результаты исследования полового развития подростков с аутоиммунным тиреоидитом свидетельствуют, что I стадия полового развития по Tanner отмечена у 6 (11,5%) детей, II – у 11 (21,1%) обследованных, III – 14 (26,9%), IV – 15 (28,8%), а V стадия – у 6 (11,5%) пациентов.

Объективное обследование пациентов позволило выявить наличие множественных внешних стигм дисплазии соединительной ткани в виде гипермобильности суставов, «готического» неба, диастаза прямых мышц живота, мягких ушных раковин, эпиканта и других. Кожные покровы у всех обследованных были обычной окраски.

Пальпаторное увеличение ЩЖ (различной степени) имело место у всех детей. При этом увеличение органа I степени (48 – 92,3%) наблюдалось в 10 раз чаще, чем II степени. Кожа над поверхностью ЩЖ не изменена. У всех обследованных щитовидная железа была мягко-эластической консистенции, без патологических образований. Размеры шейных лимфатических узлов не увеличены. У 11 (21,1%) выявлен систолический шум на верхушке и в V точке. В 9 случаях (17,3%) у обследованных детей и подростков основной группы диагностирована диспластическая кардиопатия (наличие дополнительной хорды, либо пролапса митрального клапана). У 22 детей (42,3%) определяли умеренную болезненность в пилорoduodenальной области.

При изучении общего анализа крови у 5 (9,6%) детей установлена железодефицитная анемия легкой степени, у такого же количества пациентов - умеренный лейкоцитоз. Незначительная эозинофилия выявлена у 7 детей (13,5%). Лимфоцитопения отмечена в 6 (11,5%) случаях, незначительный лимфоцитоз – у 10 (19,2%). СОЭ оказалась повышенной у 7 пациентов (13,5%).

Определение функционального состояния щитовидной железы позволило выявить у 18 детей (34,6%) состояние эутиреоза, у 24 пациентов (46,1%) – субклинический гипотиреоз, у 10 (21,7%) – гипотиреоз. В одном случае констатирован явный гипертиреоз и еще в одном - субклинический гипертиреоз.

По данным ультразвукографии у всех детей и подростков основной группы обнаружено увеличение щитовидной железы. Равномерное диффузное снижение эхогенности ткани железы визуализировалось у 38 пациентов (73,1%). Неравномерное снижение эхогенности за счет гипоэхогенных включений выявлено у 34 обследованных (65,4%) и гиперэхогенных – у 10

(19,2%) детей. Характеризуя сонографические данные переднего контура щитовидной железы, следует отметить, что в 50% случаев (у 26 пациентов) визуализировалось уплотнение капсулы, а у 13 (25,0%) – снижение четкости. Деформация заднего края ЩЖ выявлена у 28 обследованных (53,8%) основной группы.

Оценка результатов изучения иммунологического статуса свидетельствует об угнетении Т-системы иммунитета в виде снижения уровня CD3+ клеток: общих Т-лимфоцитов ( $42,1 \pm 1,4\%$ ) по сравнению с показателем группы контроля ( $46,7 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Наряду с этим, установлено относительное повышение содержания CD4+ ( $22,3 \pm 1,8\%$ ), в то время как у детей контрольной группы показатель составил  $20,3 \pm 4,5\%$  ( $p > 0,05$ ). Зарегистрировано нормальное значение числа CD8+ клеток: Т-цитотоксических супрессоров ( $12,9 \pm 0,9\%$ ), у здоровых детей этот показатель составил  $12,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ). ИРИ у детей с АИТ ( $1,7 \pm 0,3$ ) не имел достоверных отличий от показателя группы контроля ( $1,6 \pm 0,4$ ;  $p > 0,05$ ). При исследовании В-клеточного звена иммунитета, констатируется достоверное повышение CD20+ ( $7,7 \pm 0,9\%$ ) по сравнению с соответствующими показателями детей контрольной группы ( $5,5 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Полученные отклонения свидетельствуют с одной стороны, о снижении уровня Т-супрессоров, а с другой – о параллельном повышении содержания В-лимфоцитов, которые активно вырабатывают аутоантитела с последовательной активацией гуморальных механизмов повреждения тиреоидной ткани.

Наряду с этим выявлено достоверное увеличение содержания «предуготовленных» к апоптозу лимфоцитов CD95+ ( $15,5 \pm 1,1\%$ ) по сравнению с группой контроля ( $10,5 \pm 1,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). Причем, уровень презентации рецепторов CD95+ на лимфоцитах у обследованных детей и подростков с АИТ в состоянии эутиреоза ( $12,1 \pm 0,95\%$ ) соответствовал таковому у здоровых детей ( $10,5 \pm 1,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). В группе обследованных с признаками гипотиреоза отмечалось достоверное увеличение количества лимфоцитов CD95+ по сравнению с нормой в среднем в 1,36 раза,

соответственно. Уровень презентации рецепторов CD95+ при субклиническом гипотиреозе составил  $14,5 \pm 0,7\%$ , а при гипотиреозе  $14,3 \pm 0,8\%$ , в группе здоровых детей показатель составил  $10,5 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,05$ ). В случаях субклинического гипертироза и явного гипертиреоза показатели составили  $0,37 \pm 0,09\%$  и  $0,38 \pm 0,05\%$  соответственно. Однако ввиду малой численности обследованных с субклиническим и явным гипертиреозом, данный показатель рассматривать в качестве достоверного не представлялось возможным.

Таким образом, активации запрограммированной гибели клетки (преимущественно при гипофункции) свидетельствует о запуске аутоиммунного процесса поражения ЩЖ.

При изучении процессов антителообразования диагностическое повышение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) выявлено у всех 46 (100%) обследованных основной группы независимо от функционального состояния ЩЖ. Что касается антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), то их диагностический титр регистрировался примерно у 2/3 (29) пациентов (63%). Достоверное повышение тиреоидных антител выявлялось у детей с АИТ по сравнению с группой контроля, причем АТ-ТПО в 1,5 раза чаще, чем АТ-ТГ. Выяснилось, что полученные результаты статистически значимо отличались от таковых уровней антител у 30 здоровых детей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Существенное повышение титра антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) выявлено у 17 (70,8%) из 24 детей с АИТ в состоянии субклинического гипотиреоза, и у 9 (90%) из 10 с гипотиреозом. Менее значительное повышение АТ-ТГ встречалось среди детей в состоянии эутиреоза (8 из 18 - 44,4%). В 100% случаев субклинического и явного гипертиреоза выявлено значительное повышение уровня антител к тиреоглобулину, но ввиду того, что данные 4 и 5 подгруппы представлены лишь 1 больным, данный показатель не имел достоверности.

Максимально процессы антителообразования выражены у детей в состоянии субклинического гипотиреоза. При этом частота АТ-ТПО составила 100% случаев, а АТ-ТГ - 71,2% случаев.

### **Заключение и выводы.**

Таким образом, у детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом преобладали больные с гармоничным физическим развитием, а также III и IV стадией полового развития. Среди сопутствующей патологии преобладали внешние и висцеральные стигмы синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пальпаторное увеличение ЩЖ, преимущественно I степени, имело место у всех детей. У большинства обследованных функциональное состояние щитовидной железы характеризовалось как эутиреоз. Особенностью сонографической картины щитовидной железы при АИТ явилось увеличение органа, снижение эхогенности за счет гипо- и гиперэхогенных участков и деформация контура ЩЖ. В иммунном статусе детей и подростков с АИТ отмечались отклонения в системе Т-клеточного иммунитета в виде статистически существенного снижения общего числа Т-лимфоцитов и достоверного повышения количества общих В-лимфоцитов. Кроме того, обнаружено увеличение экспрессии CD95+ на лимфоцитах, преимущественно при гипофункции щитовидной железы. У детей и подростков с АИТ обнаружено значительное повышение уровня антител к тиреопероксидазе (независимо от функционального состояния ЩЖ).

#### **Литература:**

1. Муравьева О.В. Особливості клінічного перебігу та комплексного лікування аутоімунного тиреоїдиту : дис. канд. мед. наук / Муравьева Оксана Василівна. – Полтава, 2006. – 152 с.
2. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. Curr Opin Pediatr. 2009; 21:523–528.
3. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. Arch Dis Child. 2009 Jan. 94(1):33-7.
4. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al. Clinical Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents. Thyroid. 2009 Feb 18.

5. Dobert N, Balzer K, Diener J, Wegscheider K, Vaupel R, Grunwald F. Thyroid sonomorphology, thyroid peroxidase antibodies and thyroid function: new epidemiological data in unselected German employees. *Nuklearmedizin*. 2008. 47(5):194-9.
6. Tomer Y, Dolan LM, Kahaly G, Divers J, D'Agostino RB Jr, et al. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 2015 Jun. 60:32-9.
7. Williamson S, Greene SA: Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol* 2010, 72:358-363.

Статья отправлена 08.12.2015г.

© Толстикова Е.А., Чубенко С.В., Сегеда Л.С.